

UZUN SÜRELİ PASİF SİGARA İÇİMİNİN PENİS ARTER ÇAPI ÜZERİNE ETKİSİ: SIÇANLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA**EFFECT OF LONG TERM PASSIVE SMOKING ON PENILE ARTERIAL DIAMETER: EXPERIMENTAL STUDY IN RATS**

DÜNDAR M.*, KOÇAK İ.*, ÇULHACI N.**, KARA M.E.***, BEDER N.*

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, AYDIN

** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, AYDIN

*** Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi, AYDIN

ÖZET

Sigaranın aterosklerozis için bir risk faktörü olduğu bilinen bir gerçektir. Bu çalışmanın amacı ereksiyon hemodinamiğinin arteriyel komponenti üzerine sigaranın etkisini histolojik düzeyde değerlendirmektir.

Otuz erkek Sprague-Dawley sıçan rast gele yöntemle 2 eşit gruba ayrıldı. Grup 1 (n=15) 120 gün günde 2 saat sigara içimine maruz bırakıldı ve grup 2 (n=15) kontrol grubu olarak kullanıldı. 120 gün sonunda sıçanlar öldürüldü ve histolojik değerlendirme için penektomi yapıldı. Örnekler %10 formalinde fikse edilerek parafinize edildi. 4 µm kalınlığındaki kesitler H&E (hematoxylin eosine) ile boyandı. Penil arterial çaplar büyük büyütmede mikrometrik oküler kullanılarak ölçüldü.

Grup 1 ve 2'de ortalama arteriyel çaplar sırasıyla 96,20±4,33 ve 103,60±4,18 µm idi. Grup1'deki ortalama arteriyel çap grup 2'den daha az olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Siçanlarda tek başına kronik sigara içiminin histolojik düzeyde penil arteriyel çapında daralmayla birlikte olmadığı görülmektedir. Bu sonuçlar sigaranın siçanlarda risk faktörü olarak morfolojik olmaktan çok fonksiyonel etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bununla beraber, kronik sigara içiminin penil arteriyel duvar üzerine etkisini ultrastrüktural düzeyde değerlendiren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Sigara, sıçan, penil arter çapı, erektil disfonksiyon

ABSTRACT

It is known that smoking is a risk factor for atherosclerosis. The purpose of this study is to evaluate the effect of cigarette smoke on the arterial component of the hemodynamics of erection in rats histologically.

Thirty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 2 equal groups. Group-1 rats (n=15) were exposed to cigarette smoke for 2 hours each day for 120 consecutive days, and group 2 rats (n=15) were used as control. After 120 days rats were scarified, and penectomy was performed for histopathologic examination. All specimens were fixed in 10% formalin and embedded in paraffin. 4 µm thick sections were stained with H&E (hematoxylin eosine). Penile arterial diameters were measured by using micrometric ocular at high power magnification.

Average arterial diameter in group 1 and group 2 was 96,20±4,33 and 103,60±4,18 µm, respectively. Although average penile arterial diameter in group-1 was less than in group-2, it was insignificant statistically (p>0.05).

Long term exposure to cigarette smoke per se is not related to decrease in diameter of penile arteries of rats histologically. These results indicate that the risk factor cigarette smoke has functional effect on rats rather than morphological. Therefore, further advanced studies are needed to evaluate the effect of long term exposure to cigarette smoke on the wall of penile arteries in ultrastructural level.

Key Words: Smoking, rat, penile arterial diameter, erectile dysfunction

GİRİŞ

Erektil disfonksiyon nörojenik, endokrinolojik, psikojenik ve vasküler etyolojiler sonucunda oluşabilir. Vaskülojenik erektil disfonksiyona korporal cisimden artmış dışa akım, korporal veno-okluziv disfonksiyon ve hipogastrik arteriyel yataktan azalmış içe akım neden olabilir. Azal-

mış içe akım laküner yüzeyde azalmış perfüzyon basıncı ile beraberdir¹. Arteriyel yetersizlik genellikle aterosklerotik veya travmatik arterial okluziv hastalığa sekonderdir. Diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, künt pelvik ve perineal travma ile sigara arteriyel yetmezlik için risk faktörleridir. Birçok araştırmacı erektil dis-

fonksiyonlu kişilerde sigara içme oranının yüksek olduğunu bildirmiştir²⁻⁴. Ayrıca Juenemann ve ark. köpeklerde yaptıkları çalışmada akut dönemde sigaranın erektile dokuda düz kas gevşemesini inhibe edebileceğini ve bunun sonucunda venöz okluzyonda yetersizlik ile ereksiyon esnasında azalmış arteriyel kan akımının oluşacağını öne sürmüşlerdir⁵. Ayrıca sigara içtikten sonra erkeklerde penil arterlerde akut vazospazm olduğu gösterilmiştir⁶. Sigara içenlerin %86'sında penisin vasküler yapısında bozukluk olduğu ortaya konmuştur⁷. Uzun süreli sigara içmenin de erektile disfonksiyonlu erkeklerde korporal dokuda ultrastruktural hasara yol açtığı da bildirilmektedir⁸.

Bilgimize göre erken dönemden itibaren kronik sigara içmenin penil arterler üzerine etkisini değerlendiren deneysel çalışma yoktur. Bu çalışma ile çok küçük yaşlarda kronik olarak sigaraya maruz kalan sıçanlarda penil arterdeki çap değişiklikleri değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya eşgüdümlü başlanabilmesi için öncelikle Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinden 20 adet dişi, 10 adet erkek Sprague Dawley ırkı sıçan temin edildi. Sıçanlar iki haftalık adaptasyon süresinden sonra her bir doğum kafesine iki dişi bir erkek sıçan olmak üzere yerleştirilerek 5 gün süre ile çiftleştirildi ve erkek sıçanlar çıkarıldı. 21 gün sonra doğan sıçanlar 3 haftalık oluncaya kadar anneleri ile birlikte tutuldu ve bundan sonra herhangi bir sağlık problemi göstermeyen sıçanlar içinden, kontrol grubuna 15 erkek, sigara inhalasyonu grubuna 15 erkek olmak üzere toplam 30 adet sıçan tesadüfi örnekleme ile seçilerek her kafese (28x28x16 cm ebadında polycarbon kafes) 2 adet sıçan olacak şekilde yerleştirildi.

Sigara içirme sırasında yemlerin kokusunun değişmemesi ve oral yolla nikotin alımının engellenmesi için bütün gruplarda (sigara ve kontrol) 2 saat süre ile kafeslerdeki yemler alındı, sigara içirme işlemi bittikten sonra yem verme işlemine geçildi. Hafta sonu sınırsız yemleme yapıldı. Rat yemi olarak Gebze-Best yem firmasından temin edilen sıçan yemi kullanıldı. Sınırsız su verildi.

Sigara inhalasyonu grubu 1 haftalıktan itibaren 4 ay süre ile bir taraftan sigara dumanının girdiği, diğer taraftan gücü ayarlanabilir bir aspiratör vasıtasıyla hava sirkülasyonu sağlanan, 210x70x60 cm ebadında, cam ve naylondan yapılmış bir düzenek içerisinde haftada 5 gün ve günde 120 dakika süre ile sigara dumanına tabi tutuldu. Ortamdaki %CO ve %CO₂ oranları Sun Modular Gas Analyzer MGA 1200 cihazı ile değişik tarihlerde 10 defa ölçüldü, elde edilen verilerin ortalamaları alınarak tablo 1'de sunuldu. Sigara olarak nikotin oranı yüksek Birinci (85 mm, Tekel, Türkiye) sigarası kullanıldı. 120 dakikalık bu süre içinde hayvanların adaptasyonunu sağlamak amacıyla ilk 2 hafta her bir turda 6 sigara, bundan sonra 2 hafta boyunca 9 sigara, sonraki 12 hafta da ise 13 sigara kullanıldı. Bir tur yaklaşık 11-12 dakika sürdü ve 120 dakikalık sürede 10 defa sigara yakıldı.

4 ay sonunda sıçanlar öldürüldü. 15 adet sigaraya maruz kalan ve 15 adet sigaraya maruz kalmayan sıçanların penisleri çıkarıldı. Çıkarılan penislerin distalinden 1 cm uzaktan alınan kesitlerde ardışık olarak arter çapları ölçüldü (Olympus Bx50, Japonya).

Bir Turda Sigara Sayısı	%CO	%CO ₂
6 sigara	0,006±0,002	0,092±0,005
9 sigara	0,011±0,001	0,123±0,004
13 sigara	0,220±0,002	0,166±0,006

Tablo 1. Sigara içirilen ortamdaki % karbon monoksit (% CO), % karbon dioksit (%CO₂) oranları

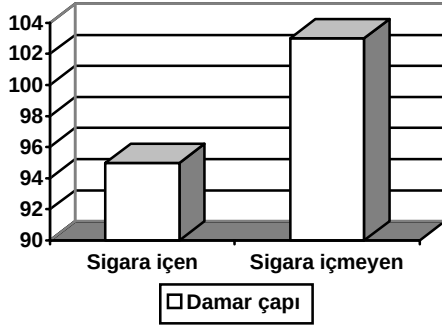
Histopatolojik değerlendirme:

Grup 1 ve 2'ye ait örnekler %10'luk tamponlu formalin solusyonunda fikse edildi. Rutin doku işlemi sonrasında parafine gömüldü. Hazırlanan bloklardan 4 µm'lik kesitler alındı ve hemotoksilen eosin ile boyandı. Işık mikroskopunda dorsal arter çapları ardışık 5 kesitte mikrometrik okuler kullanılarak ölçüldü ve ortalama arter çapı saptandı. İstatistiksel değerlendirme için Student-t testi uygulandı.

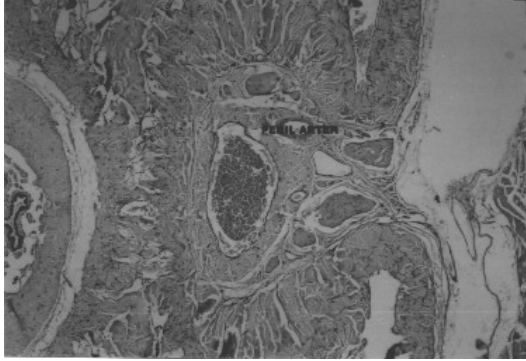
BULGULAR

Bir turda içirilen sigara sayısına göre ortamda ölçülen yüzde karbon monoksit ve karbon dioksit düzeylerinin arttığı saptandı (Tablo 1). Sigara içen ve içmeyen ratların ortalama arteriyel

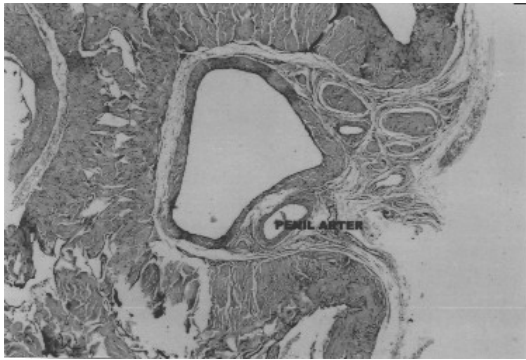
damar çapları şekil 1'de gösterilmiştir. İçen sıçanlarda ortalama damar çapı içmeyen gruba göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$)



Şekil 1. Sigara içen ve içmeyenlerin ortalama damar çapları (µm)



Resim 1: Sigara içirilen grupta penil arter kesiti (x40)



Resim 2: Sigara içirilmeyen grupta penil arter kesiti (x40)

TARTIŞMA

Son yapılan istatistiksel çalışmalarda içilen sigara yükünün 10 paket yıl olması durumunda peniste arteriyel aterosklerosisin gelişmesi ve sonuçta erektil disfonksiyon oluşması için göreceli riskin 1.31 olduğu gösterilmiştir⁹. Sigara

içenlerin %86'ında anormal penil vasküler yapı tespit edilmiştir⁷. Sistemik dolaşıma absorbe olan sigara ürünlerinden nikotin katekolamin salımlını uyarırken diğer ürünler arterial endoteliumda hasar oluşturur ve aterosklerosisi artırır. Goldstein ve ark. ereksiyon sırasında oluşan rijiditeye sadece damarsal yapıların değil düz kas hücrelerinin de katkıda bulunduğunu ortaya koymuşlardır¹⁰. Serbest radikal ve aromatik bileşikler nitrik oksidin endotelial salımlını azaltır ve bu arterlerdeki düz kas gevşemesini bozar. Sigara plazma fibrinojenlerinin konsantrasyonunu artırarak disfonksiyonel endoteliumda trombozisi potensiyalize eder ve trombosit aktivitesini değiştirir. Bu proaterojenik etkiler daha az olmak üzere pasif içicilerde de görülmektedir¹¹.

Erkeklerde aterosklerotik vasküler hastalıkla birlikte aterosklerotik lezyonların sonucunda korporal dokunun arteriyel beslenmenin engellenmesi impotansa neden olmaktadır¹². İnternal pudendal, penil ve kavernal arterlerin lümeninde %50 üzerinde aterosklerotik daralma veya lümeninde daralma olursa erektil disfonksiyon görülmektedir¹³. Virag ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece arteriyel risk faktörü olarak sigara içen olguların %50'sinde dorsal ve kavernal arterlerin Doppler ultrasonografisinde vaskülojenik erektil disfonksiyon bulgusu saptandı⁴. Rosen ise yaş, travma, hipertansiyon ve diyabet varlığı ile kontrol edildiğinde, sigaranın genç erektil disfonksiyonlu kişilerde pudendal ve penil arterde aterosklerotik lezyonların gelişmesinde bağımsız risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur⁹. Yaşlı ratlarda penil düz kas kompliansın kaybının neden olduğu yaşa bağlı erektil disfonksiyonun kronik sigara içimiyle daha kötü duruma gelmediği, insanlarda ise yaş ve sigaranın erektil disfonksiyonu artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir^{7,14,15}. Sigara birçok mekanizma ile erektil disfonksiyona neden olabilir. İntrapenil kan akımını olumsuz etkilemektedir ve sigara bırakmanın erektil disfonksiyonu düzeltebileceği öne sürülmektedir¹⁶. Yapılan arteriyel akım çalışmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen potent olup olmadıklarına bakılmaksızın sigara içenlerde daha az akım olduğu gösterilmiştir. Bu akım parametreleri arteriyel orijinli erektil disfonksiyonu ve sigaranın tek risk faktörü olduğu olgularda sigara, vasküler hasara bağlı erektil disfonksiyona neden olan bir faktör olarak gö-

zükmetedir¹⁷. Şiddetli arteriyel obstrüksiyonlu erektil disfonksiyonlu olguların korporal dokusundaki yapısal değişikliklerin değişik seviyelerde ereksiyon fizyolojisini etkilediğini ve bu durumun büyük damar girişleri, penis mikrovaskülaritesi, laküner yüzey endoteliumu, kavernosol sinir, düz kas ve penil fibroelastik ağı seviyesinde gerçekleştiği bildirilmektedir¹⁸. Sigara içenlerde karotid ve femoral arterlerde intima-media kalınlaşmasının olduğu ve akıma bağlı genişleme mekanizmasının bozulduğu ortaya konmuştur. Bunun yanında sigaranın bazı zararlı etkilerinin sekse bağımlılık gösterdiği ileri sürülmektedir^{19,20}. Ayrıca sigara içenlerde myokardial ve renal arteriollerde konnektif doku proliferasyonunun neden olduğu vasküler duvar kalınlaşması saptanmıştır²¹.

Köpeklerde penil arterlerin akut oklüzyonu sonrası nörostimülasyonla elde edilen ereksiyon sırasında intrakavernosal basınçta %60 azalma görülmektedir²². Bunun yanında kronik mekanik oklüzyonda nörostimülasyonla ereksiyon üzerine minimal etki olduğu görülmüştür. Bu tür mekanik oklüzyonda peniste birçok kollaterallerin oluştuğunu gösterir^{22,23}.

Azadzo ve ark. tavşanlarda yaptıkları çalışmada hiperkolesterolemi ve iliak arterlerin aterosklerotik oklüziv hastalıklarının erektil disfonksiyona neden olduğunu gösterdiler. Bunun en azından bir kısmı iliak-hipogastrik arterlerdeki hemodinamik değişikliklere bağlıdır. Arterial oklüziv hastalığa bağlı anormal intrakavernosal kan akımı anormal venooklüziv fonksiyon ve zayıf ereksiyon oluşmasını sağlar. Aterosklerosisin oluşturduğu venooklüziv disfonksiyon erektil dokuda iskeminin uyardığı fonksiyonel ve yapısal değişikliklerle ilişkili görünmektedir. İskeminin neden olduğu erektil dokunun yapı ve fibroelastik yetindeki değişiklikler arteriojenik impotansin önemli patolojik bulgusudur²⁴.

Sıçanlar uzun süreli sigara içiminde penil ereksiyonu değerlendirmek için iyi bir model olmasına rağmen, aterosklerosis'e göreceli olarak dirençli oldukları gösterilmiştir²⁵. Yaşlı sıçanlarda, penil düz kas kompliansının kaybının neden olduğu yaşla birlikte oluşan erektil disfonksiyonun kronik sigara içimiyle daha kötü duruma geldiği gösterilmiştir²⁶. Ayrıca sıçanlarda kronik sigara içmenin yaştan bağımsız orta dereceli hi-

pertansiyona yol açtığı ve belirgin olarak penil nNOS (*neuronal nitric oxide synthase*) aktivitesinde azalma olduğu görülmüştür. Ancak kavernoza sinirin elektrik stimülasyonuna erektil cevaptan veya penil eNOS'da (*endotelial nitric oxide synthase*) azalma saptanmamıştır. Bu peniste endotelyumun etkilenmediğini göstermektedir²⁷. Fried çalışmasında insanlarda sigarayı bırakan ve halen sigara içenlerin koroner arter çaplarında farklılık olmadığını ve aterosklerotik kişilerde sigara içmenin uzun sürede etkilerinin olacağını ileri sürmüştür²⁸.

Bizim çalışmamızda doğumdan sonra birinci haftadan itibaren giderek artan oranda sıçanlara pasif olarak 4 ay süreyle sigara içirildi. Yapılan analizde içirilen sigara sayısı artırıldığında kafesteki CO ve CO₂ oranlarının arttığı saptandı. Çalışma sonrasında sigara içen grupta ortalama damar çapında azalma olduğu görüldü. Ortalama çaptaki bu azalma eğilimi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç uzun süreli sigara içmenin sıçanlarda aterosklerozis oluşturmamasına bağlı olabilir. Sigaranın aterosklerosis oluşturduğu, insanlardaki klinik ve tavşanlarda deneysel çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. Sigara içen sıçanlarda ortalama arteriyel damar çapında görülen düşme oluşan vasospazma bağlı olabilir. Uzun süreli sigara içiminin penil vasküler yapı üzerine olan etkilerini değerlendirmek için sıçan dışında diğer deneysel hayvanlarda ultrastrüktürel çalışmalar yapmak daha faydalı olacağı kanatındayız.

KAYNAKLAR

- 1- **Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I:** Impotence. New Engl. J Med 321: 1648, 1989
- 2- **Condra M, Morales A, Owen JA, et al:** Prevalence and significance of tobacco smoking in impotence. Urology 27: 495, 1986.
- 3- **Bornman MS, du Plessis DJ:** Smoking and vascular impotence. A reason for concern. S Afr Med J 70: 329, 1986.
- 4- **Virag R, Bouilly P, Frydman D:** Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. Lancet 1: 181, 1985.
- 5- **Juenemann KP, Lue TF, Luo J, et al:** The effect of cigarette smoking on penile erection. J Urol 138: 438-441, 1987.
- 6- **Levine LA, Gerber GS:** Acute vasospasm of penile arteries in response to cigarette smoking: Letter. Urology 36: 99, 1990.

- 7- **Shabgish R, Fishman IJ, Schum C, et al:** Cigarette smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence. *Urology* 38: 227, 1991.
- 8- **Mersdorf A, Goldsmith PC, Diederichs W, et al:** Ultrastructural changes in impotent penile tissue: A comparison of 65 patients. *J Urol* 145: 749, 1991.
- 9- **Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG, et al:** Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. *J Urol* 145: 759-763, 1991.
- 10- **Goldstein AMB, Meehan JP, Zakhary R, et al:** New observation microarchitecture of corpora cavernosa in man and possible relationship to mechanism of erection. *Urology* 20: 259, 1982.
- 11- **Powell JT:** Vascular damage from smoking: Disease mechanism at the arterial wall. *Vasc Med* 3(1): 21-8, 1998
- 12- **Virag R:** Impotence: A new field in angiology. *Inter Angio.* 3: 217, 1984.
- 13- **Mottonen M, Nieminen K:** Relation of atherosclerotic obstruction of the arterial supply of corpus cavernosum to erectile dysfunction. *Proceeding of the sixth Biennial International Symposium on Corpus cavernosum Revascularization and third Biennial World meeting on impotence.* Boston, Massachusetts, 13, October, 1988.
- 14- **Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al:** Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 151: 54, 1994.
- 15- **Mannino DM, Kleven RM, Flanders WD:** Cigarette smoking: an independent risk factor for impotence? *Amer J Epidemiol* 140: 1003, 1994.
- 16- **Jeremy JY, Mikhailidis DP:** Cigarette smoking and erectile dysfunction. *J R Soc Health* 118(3): 151-5, 1998.
- 17- **Vidal Moreno JF, Moreno Parda B, Jimenez Cruz JF:** Assessment of tobacco impact on penile vascularization with echo-Doppler and intracavernous injection. *Actas Urol Esp* 20(4): 365-71, 1996.
- 18- **Azadzi KM, Siroky MK, Goldstein I:** Study of etiologic relationship of arterial atherosclerosis to corporal veno-occlusive dysfunction in the rabbit. *J Urol* 155: 1795-1800, 1996.
- 19- **Van den Berkemortel FW, Smilde TJ, Wollersheim H, et al:** Intima-media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Atherosclerosis* 150(2): 397-401, 2000.
- 20- **Poredos P, Orehek M, Tratnik E:** Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology* 50(3): 201-8, 1999.
- 21- **Oberai B, Adams CW, High OB:** Myocardial and renal arteriolar thickening in cigarette smokers. *Atherosclerosis* 52(2): 185-90, 1984.
- 22- **Abuseif SR, Breza J, Orvis BR, et al:** Erectile response to acute and chronic occlusion of the internal pudendal and penile arteries. *J Urol* 141: 398, 1989.
- 23- **Houttuin E, Hawatmeh IS, Burns JR, et al:** Surgical correction of erectile impotence due to vascular insufficiency in the dog. *Clin Res* 26: 93A, 1978.
- 24- **Azadzi KM, Park K, Andry C, et al:** Relationship between cavernosal ischemia and corporal veno-occlusive dysfunction in an animal model. *J Urol* 157: 1011-1017, 1997.
- 25- **Turner J, McLennan PL, Abeywardena MY, et al:** Absence of coronary or aortic atherosclerosis in rats having dietary lipid modified vulnerability to cardiac arrhythmias. *Atherosclerosis* 82: 90, 1992.
- 26- **Garban H, Vernet D, Freedman A, et al:** Effect of aging on nitric oxide mediated penile erection in the rat. *Am J Physiol* 268: H467, 1995
- 27- **Xie Y, Garban H, Ng C, et al:** Effect of long-term passive smoking on erectile function and penile nitric oxide synthase in the rat. *J Urol* 157: 1121-1126, 1997
- 28- **Fried LP, Moore RD, Pearson TA:** Long term effects of cigarette smoking and moderate consumption on coronary artery diameter. Mechanism of coronary artery disease independent of atherosclerosis or thrombosis. *Amer J Med* 80: 37, 1986.